

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

23. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月23日
Date of Application:

出願番号 特願2003-118496
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2003-118496]

出願人 八橋 弘
Applicant(s): エーザイ株式会社
秋山 昌範

REC'D 01 JUL 2004

WIPO

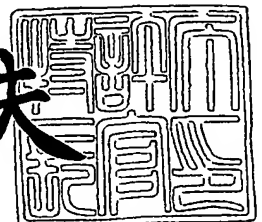
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 E0006SP05

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 長崎県大村市木場 1 丁目 9 8 2 - 1 7

 【氏名】 八橋 弘

【発明者】

 【住所又は居所】 長崎県大村市木場 1 丁目 4 6 - 3

 【氏名】 松本 武治

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都杉並区松庵 1 - 3 - 2 5

 【氏名】 秋山 昌範

【特許出願人】

 【住所又は居所】 長崎県大村市木場 1 丁目 9 8 2 - 1 7

 【氏名又は名称】 八橋 弘

【特許出願人】

 【識別番号】 000000217

 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100079108

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 稲葉 良幸

【選任した代理人】

 【識別番号】 100080953

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 田中 克郎

【選任した代理人】

【識別番号】 100093861

【弁理士】

【氏名又は名称】 大賀 眞司

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011903

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 疾患予後モデルの作成方法、このモデルを用いた疾患予後予測方法、このモデルによる予後予測装置、ならびにそのプログラム・記憶媒体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 コンピュータを用いて所定の疾患の臨床化学検査値から当該疾患に対する予後を予測するモデルを作成する方法であって、コンピュータに当該疾患の複数の臨床化学検査実測値と予後の実測値とを入力し、これらをデータマイニングのプログラムによって処理して、前記疾患の予後に影響がある臨床化学検査項目を複数決定し、さらに、これら複数の項目の前記予後に対する優先度を決定し、この優先度に基づいて複数の臨床化学検査項目および臨床化学検査値範囲と前記予後予測値との相関を規定した判断ルーチンを確立して、この判断ルーチンを前記モデルとした疾患予後予測モデルの作成方法。

【請求項 2】 前記判断ルーチンは、複数の機会事象ノードを前記臨床化学検査項目および臨床化学検査測定値範囲とし、この機会事象ノードに対応した複数の予後予測値を終端ノードとしたデシジョンツリーである請求項 1 記載の疾患予後予測モデルの作成方法。

【請求項 3】 請求項 1 又は 2 記載の前記判断ルーチンに基づいて、疾患名と前記複数の臨床化学検査化学測定値から当該疾患の予後を予測する方法。

【請求項 4】 コンピュータを用いて臨床検査化学データから当該疾患に対する予後を予測する方法において、コンピュータには請求項 1 又は 2 記載の判断ルーチンが記憶され、予後予測対象の疾患名、当該疾患に対する臨床化学検査測定値をコンピュータに入力し、この入力値を前記判断ルーチンに基づいて前記疾患の予後予測値を求めるように構成された疾患予後予測方法。

【請求項 5】 コンピュータを備えた、臨床化学検査値から当該疾患に対する予後を予測する装置において、前記コンピュータは、請求項 1 又は 2 記載の判断ルーチンを記憶するメモリと、予後予想対象の疾患名および当該疾患に対する臨床化学検査測定値を入力する入力手段と、この入力値を前記判断ルーチンに適用して前記疾患の予後予測値を求める予後予測値取得手段と、この予後予測値を表示手段に表示させるための表示処理手段と、を備える疾患予後予測装置。

【請求項 6】 請求項 5 記載の各手段をコンピュータに実行させるための、当該コンピュータに読み取り可能なプログラム。

【請求項 7】 請求項 6 記載のプログラムが記憶された記憶媒体。

【請求項 8】 前記疾患が肝臓疾患であり、前記最優先の臨床化学検査項目が P I V K A に係わるものである請求項 2 記載の方法。

【請求項 9】 前記判断ルーチンは、複数の機会事象ノードを前記臨床化学検査項目および臨床化学検査測定値範囲とし、この機会事象ノードに対応した複数の予後予測値を終端ノードとしたデシジョンツリーである請求項 3 又は 4 記載の方法。

【請求項 10】 前記デシジョンツリーの機会事象ノードには、患者情報が含まれている請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】 請求項 2 記載のデシジョンツリーを構成するデータ群。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の利用分野】

本発明は疾患の予後を予測するモデル、及びこれを利用した予測方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

わが国には、約 200 万人の H C V キャリアー、約 100 万人の H B V キャリアーが存在する。これらキャリアーの一部は、慢性肝炎や肝硬変に長期間かけて進行し、肝癌を併発してこれらキャリアーは死亡する。

肝臓疾患や肝臓癌の診断の第 1 は画像診断であるが、薬価が高く特殊な機器と技術が必要である。臨床化学検査による血液検査もこれら疾患の診断に適用されるが、画像診断の補助に過ぎない。

【0003】

肝臓疾患や肝臓癌の血液検査所見の一つとして、P I V K A の測定がある。肝臓疾患に伴って血液中に P I V K A が出現することが見出され、従来肝細胞癌の良いマーカーとされていた α -ヘトプロテインが陰性の肝細胞癌患者においても

PIVKA-II が高頻度に出現することにより、PIVKA が肝臓癌の腫瘍マーカーとして確立されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

HCV、HBV や進行型の肝臓癌は慢性型疾患であり、その治療の主体は予後の延長である。従来これら肝疾患患者の予後や余命を予測することは、画像診断結果から担当医が自身の経験に基づいていた。したがって、正確な予後の予測が困難であった。

【0005】

そこで、この発明は、臨床化学検査値から疾患の予後を正確に予測するモデルを構築すること、そしてこのモデルに基づいて疾患の予後を正確に予測する方法を提供することを目的とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者は血液検査所見と疾患の予後、例えば余命の実測値とをデータマイニングなどのデータ処理手法を用いて分析することによって既述のモデルを構築した。データマイニングとは、過去のデータを分析し、その中から有効な規則性を発見して、重要な意思決定支援を促進する先進的情報解析システムで、金融ビジネス流通分野において広く導入されている手法である。従来の統計的手法では限られたサンプル数を用いて仮説を検証する方法であることから、網羅性、迅速性において難点があるも、データマイニングでは膨大なデータから網羅的に高速探索し、精密な解析が可能である。

【0007】

臨床化学検査所見と予後（例えば余命）の実測値とを比較検討し、疾患の予後に与える臨床化学検査項目の優劣を求め、より優位の臨床化学検査項目を上流側においた判断分岐ルーチンを構成して、この判断分岐ルーチンに臨床化学検査項目の測定値を適用することにより、予後の予測（予後の確からしさ）を得ることができる。

【0008】

本発明はこのような知見によってなされたものであり、コンピュータを用いて所定の疾患の臨床化学検査値から当該疾患に対する予後を予測するモデルを作成する方法であって、コンピュータに当該疾患の複数の臨床化学検査実測値と予後の実測値とを入力し、これらをデータマイニングのプログラムによって処理して、前記疾患の予後に影響がある臨床化学検査項目を複数決定し、さらに、これら複数の項目の前記予後に対する優先度を決定し、この優先度に基づいて複数の臨床化学検査項目および臨床化学検査値範囲と前記予後予測値との相関を規定した判断ルーチンを確立して、この判断ルーチンを前記モデルとしたことを特徴とするものである。

【0009】

第2の発明は、前記判断ルーチンが、複数の機会事象ノードを前記臨床化学検査項目および臨床化学検査測定値範囲とし、この機会事象ノードに対応した複数の予後予測値を終端ノードとしたデシジョンツリーである疾患予後予測モデルの作成方法であることを特徴とするものである。

【0010】

さらに、第3の発明は、前記判断ルーチンに基づいて、疾患名と前記複数の臨床化学検査化学測定値から当該疾患の予後を予測する方法である。

【0011】

さらにまた、第4の発明は、コンピュータを用いて臨床検査化学データから当該疾患に対する予後を予測する方法において、コンピュータには前記判断ルーチンが記憶され、予後予測対象の疾患名、当該疾患に対する臨床化学検査測定値をコンピュータに入力し、この入力値を前記判断ルーチンに基づいて前記疾患の予後予測値を求めるように構成された疾患予後予測方法である。

【0012】

さらにまた、第5の発明は、コンピュータを備えた、臨床化学検査値から当該疾患に対する予後を予測する装置において、前記コンピュータは、前記判断ルーチンを記憶するメモリと、予後予想対象の疾患名および当該疾患に対する臨床化学検査測定値を入力する入力手段と、この入力値を前記判断ルーチンに適用して前記疾患の予後予測値を求める予後予測値取得手段と、この予後予測値を表示手

段に表示させるための表示処理手段と、を備える疾患予後予測装置である。

【0013】

さらに第6の発明は、この各手段をコンピュータに実行させるための、当該コンピュータに読み取り可能なプログラムである。さらに第7の発明は、このプログラムが記憶された記憶媒体である。

【0014】

本発明によれば、肝臓疾患における予後を予測する上で、最優先の臨床化学検査項目（第1選択の診断マーカー）がPIVKAであることが分かった。したがって、本発明は、患者データ（年齢、体重、性別、MRI等の画像データ、臨床化学測定値、血液検査所見等）を疾患予後に与える影響度に応じてソートさせる手法によって、患者の実データから疾患予後を予測する方法を提供するものである。

【0015】

【発明の実施形態及び実施例】

1990年から2002年の期間、肝疾患患者が原因で死亡した456名（男性325名、女性131名、平均64歳：25-92歳）を対象とした。うち死亡時診断は肝癌346名、肝硬変慢性肝不全59名、急性肝不全14名、その他37名であった。

【0016】

患者情報と血液検査所見（Alb, ALT, LDH, CHO, PIVKAなどその他複数の項目一項目あたり約25000件）の情報を日本IBM社製データ・マイニングツールである「DB2 Intelligent Miner」（商品名）を用いて分析して、検査時点から1年生存できるか否かの1年余命判定モデルとしての決定木（デシジョンツリー）を作成した。

【0017】

デシジョンツリーはノードとリンクから構成され、各ノードには分類する属性、ノードとその下位ノードを結ぶリンクには属性値がそれぞれ対応付けられている。下位ノードには、最上位ノードからのリンク属性値により分類されたクラスを表現する。

【0018】

属性とは臨床化学検査項目・患者個人データ項目の特定とこの項目の数値範囲の特定(=, >, ≥, <, ≤, ≠, ÷等の条件符号によって定義される。)から、例えば構成される。

優先度に基づいて上位ノードと下位ノードを決定し、リンクには範囲が定義され、終端ノードには予後の予測の確からしさが定義される。なお、今回の知見によれば、最上位ノードが肝臓癌・肝炎の場合にはPIVKAに係わるものであることがわかった。したがって、肝臓癌の予後(余命)を予測する場合には、PIVKAの血液検査所見が第1選択マーカーとなる。

【0019】

その他の項目は次のとおり。検査日、死亡日、検査年齢、死亡年齢、検査予後、検査から何日目に死亡したか、性別、ウイルス型、病名、TP:総蛋白、ALB:アルブミン、GLB:グロブリン、A/G:アルブミンとグロブリンの比、TTT:チモール、ZTT:クンケル、T-BIL:トータルビリルビン、D-BIL:ビリルビン分画、GOT、GPT、LDH:ラクテイトデヒドロゲナーゼ、ALP:アルカリホスファターゼ、γGTP:ガンマーGTP、LAP:ロイシンアミノペプチダーゼ、CH-E:コリンエステラーゼ、BUN:尿中尿素窒素、CREA:クレアチニン、URICA、NA:ナトリウム、CL:クロール、K:カリウム、CA:カルシウム、T-CHO:トータルコレステロール、AFP:α-フェトプロテイン、PIVKA-II。

【0020】

図1は、本発明に係わる予後予測モデル生成方法・装置を実現するためのハードウェアブロック図であって、これらはマイクロコンピュータから構成される。マイクロコンピュータは、入力手段(キーボード等)1、出力手段(液晶モニター等)2、コンピュータ本体(メモリ、CPU、I/O等)3からなり、メモリにはデータマイニング用プログラムが記憶されている。

【0021】

今、入力手段から、既述の情報をマイクロコンピュータ本体に入力して分析した結果、検査時点で(PIVKA>8255mAU/ml)の条件を満たすと93.9%, (1034< PIVKA<8255), (AFP>1215ng/ml)の2条件では91.7%の確率で1年以内に死亡するのに対

し、(PIVKA<1034), (CHO>102mg/dl), (AFP<531.5)の3つの条件を満たすと85.5%の確率で1年以上生存するモデルが作成された。

【0022】

このモデルは図2に示されるデシジョンツリーから構成される。図2において、円形で示される各ブロック(20)は機会事象ノードであり、四角で示される各ブロックは終端ノード(22)である。これらノードはそれぞれ複数あり(20A、20B・・・, 22A、22B・・・)、一つの機会事象ノードから他の機会事象ノード或いは終端ノードに分岐している。

【0023】

機会事象ノードの円の大きさはN(患者数)に対応しており、円の中の斜線部で示される領域(例:機会事象ノード20Aの100)は余命1年以下のNの割合、斜線が付されていない領域(例:機会事象ノード20Aの102)は余命1年以上のNの割合をそれぞれ示している。

【0024】

一つの機会事象ノードから他の事象ノード或いは終端ノードに分岐するルートのうち、左側のルートは、機会事象ノードの比較値に対する肯定を示し、右側のルートは否定を示す。例えば、機会事象ノード20AのPIVKA<586.5mgAU/mlが肯定されると、機会事象ノード20Bに移行し、これが否定されると機会事象ノード20Gに移行する。

【0025】

前記終端ノードは一年生存及び一年以内死亡の割合を示すものであるから、一年以内生存確率を指標する。なお、機会事象ノードの2重円内において、内側の斜線あり/斜線なしの割合はこの機会事象ノードにおける1年生存可否人数の割合に相当し、外側円の斜線あり/なしの割合は直ぐ上流の機会事象における1年生存可否人数の割合に相当し、これら割合を乗じた数が当該事象の判断後の1年生存/1年以内死亡の割合となる。

【0026】

実際の臨床データ及び患者データ(年齢等)と予後(一年後死亡/あるいは生存)とをデータマイニングの手法によって分析すると、図2のような判断木が得

られた。この図 2 から明らかなように、肝臓疾患・肝臓癌の予後予測モデルにおいて、最も優先度が高い第 1 選択マーカーが P I V K A の測定値であることが分かる。

【0027】

次に予後予測方法・装置について説明する。これは図 1 と同様なハードウェアによって実現される。マイクロコンピュータ本体のメモリに、既述のデシジョンツリーに対応するプログラムが記憶されている。

図 3 は、マイクロコンピュータ本体の動作を説明した機能ブロック図であり、予後予想対象の疾患名（C 型肝炎）および当該疾患に対する臨床化学検査測定値（既述の項目）を入力する入力手段と、この入力値を前記判断ルーチン（デシジョンツリー）に適用して前記疾患の予後予測値を求める予後予測値取得手段と、この予後予測値を表示手段に表示させるための表示処理手段（液晶モニタ）から構成されている。

【0028】

デシジョンツリーを用いた予後予測方法について説明する。患者氏名・患者 I D ・患者性別・患者年齢等患者情報と各種臨床化学検査値をマイクロコンピュータの前記入力手段を用いて入力する。マイクロコンピュータ本体の C P U は、この入力データをメモリの一部であるワーク R A M に一時記憶するとともに、この記憶データに図 2 に示すデシジョンツリーのプログラムを適用する。

【0029】

今、ある患者の測定データを用いて C 型肝炎の予後を実際に予測する場合について説明する。コンピュータの入力手段から患者データと臨床検査所見をコンピュータ本体に入力する。コンピュータ本体の C P U はメモリにあるデシジョンツリーに相当するプログラムしたがって、余命予測処理を行う。

事象ノード 20A において PIVKA<586.5（単位省略。以下同じ。）が肯定されると事象ノード 20B に移行して、CH-E<0.225 が肯定されると事象ノード 20J に移行する。事象ノード 20J において検査年齢<67.5 であると事象ノード 20C に移行して CL<151.5 が判定される。これが肯定されると終端ノード 22A に移行し、これが否定されると終端ノード 22B に移行する。終端ノード 22A で

は、一年後生存（余命1年以上）がほぼ7割で、終端ノードではこれがほぼ1割となる。患者の血液検査所見からデシジョンツリーの判定ルートが検索され、該当する終端ノードに至って1年後の生存確率が決定され、これが予後の予測値となる。

【0030】

デシジョンツリーには、C型肝炎2年余命の判定のデシジョンツリー、C型肝炎5年余命の判定デシジョンツリーなど複数の判定ルーチンが作成可能である。これをB型肝炎やその他の疾患に拡大させることができる。ある患者について全ての判定ルーチンを実行することによって、疾患毎で余命年数毎の予後予測値（生存確率）が本願発明に係わる予後予測方法・装置によって算出可能である。

【0031】

ここで説明されたデータマイニングを用いた手法によって、肝癌腫瘍マーカーの絶対値と肝予備能が肝疾患患者の生存期間に寄与することが確認された。Decision tree以外に回転対象基底関数(RBF:radial basis function)やニューラルネットワークを用いての解析では、随時の検査値を用いて、あと何年生存できるかの予後予測モデルの作成も可能である。データマイニングを用いた解析により疾患の自然経過、予後の推定が可能であり、本モデルは、移植医療の適応など肝疾患、肝癌患者の治療法の選択に大きく寄与する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明方法を実施するためのハードウェアブロック図である。

【図2】 本発明によって得られたデシジョンツリーを示した系統図である。

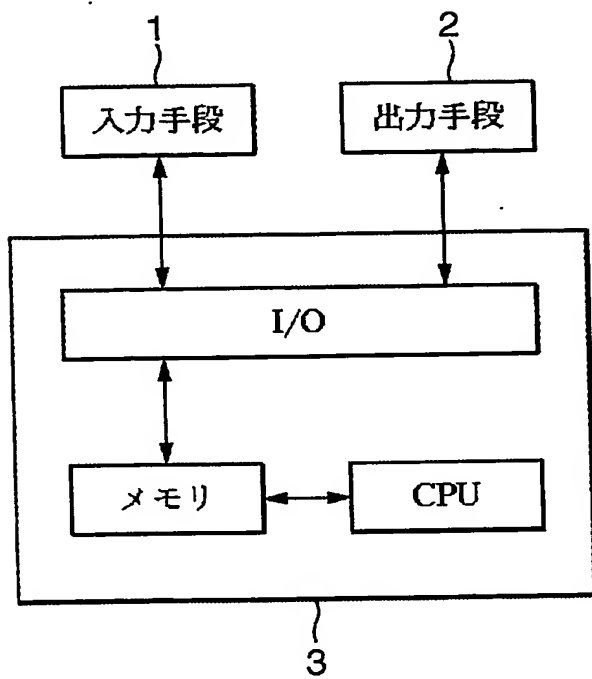
【図3】 本発明に係わる機能ブロック図である。

【符号の説明】

1 入力手段、2 出力手段、3 コンピュータ本体

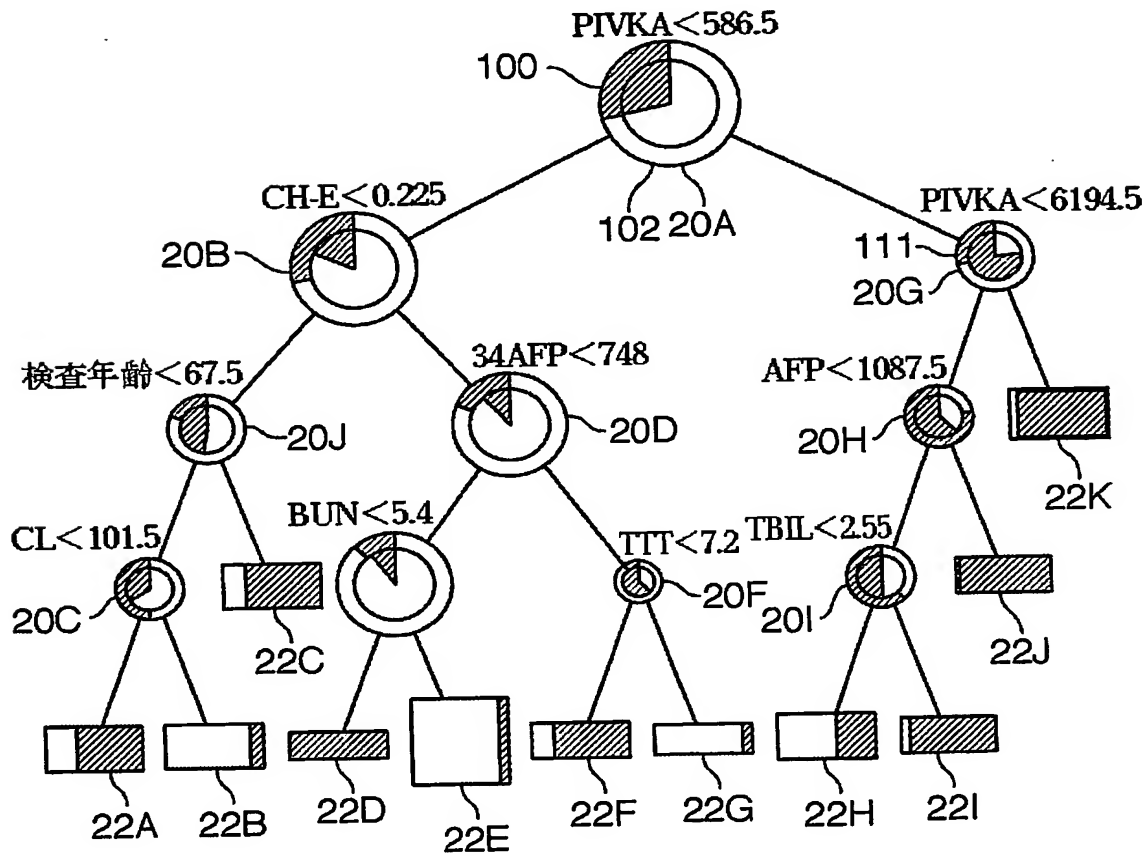
【書類名】 図面

【図 1】

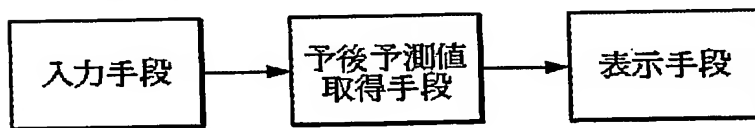


【図 2】

C型1年余命の判定結果：デシジョンツリー



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【解決課題】 臨床化学検査値から疾患の予後を正確に予測するモデルを構築すること、そしてこのモデルに基づいて疾患の予後を正確に予測する方法を提供すること。

【解決手段】 コンピュータを用いて所定の疾患の臨床化学検査値から当該疾患に対する予後を予測するモデルを作成するに際し、コンピュータに当該疾患の複数の臨床化学検査実測値と予後の実測値とを入力し、これらをデータマイニングのプログラムによって処理して、前記疾患の予後に影響がある臨床化学検査項目を複数決定し、さらに、これら複数の項目の前記予後に対する優先度を決定し、この優先度に基づいて複数の臨床化学検査項目および臨床化学検査値範囲と前記予後予測値との相関を規定した判断ルーチンを確立して、この判断ルーチンを前記モデルとした疾患予後予測モデル。

【選択図】 図3

認定・付加情報

| | |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2003-118496 |
| 受付番号 | 50300678344 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第四担当上席 0093 |
| 作成日 | 平成15年 4月28日 |

<認定情報・付加情報>

| | |
|-------|-------------|
| 【提出日】 | 平成15年 4月23日 |
|-------|-------------|

次頁無

【書類名】 出願人名義変更届
【整理番号】 E0006SP05
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003-118496
【承継人】
 【識別番号】 000000217
 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【承継人】
 【住所又は居所】 長崎県大村市木場1丁目982-17
 【氏名又は名称】 八橋 弘
【承継人】
 【住所又は居所】 東京都杉並区松庵1-3-25
 【氏名又は名称】 秋山 昌範
【承継人代理人】
 【識別番号】 100079108
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 稲葉 良幸
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 011903
 【納付金額】 4,200円
【提出物件の目録】
 【物件名】 代理人であることを証する書面 1
 【援用の表示】 平成15年9月26日付提出の本件にかかる手続補足書に添付の
 ものを援用する。
 【物件名】 一部譲渡証書 1
 【援用の表示】 平成15年9月26日付提出の本件にかかる手続補足書に添付の
 ものを援用する。

認定・付加情報

| | |
|---------|-------------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2003-118496 |
| 受付番号 | 50301597317 |
| 書類名 | 出願人名義変更届 |
| 担当官 | 雨宮 正明 7743 |
| 作成日 | 平成 15 年 11 月 18 日 |

<認定情報・付加情報>

| | |
|----------|--|
| 【提出日】 | 平成15年 9月26日 |
| 【承継人】 | |
| 【識別番号】 | 000000217 |
| 【住所又は居所】 | 東京都文京区小石川4丁目6番10号 |
| 【氏名又は名称】 | エーザイ株式会社 |
| 【承継人】 | |
| 【識別番号】 | 503150619 |
| 【住所又は居所】 | 長崎県大村市木場1丁目982-17 |
| 【氏名又は名称】 | 八橋 弘 |
| 【承継人】 | |
| 【識別番号】 | 503351814 |
| 【住所又は居所】 | 東京都杉並区松庵1-3-25 |
| 【氏名又は名称】 | 秋山 昌範 |
| 【承継人代理人】 | 申請人 |
| 【識別番号】 | 100079108 |
| 【住所又は居所】 | 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森 タワー23階 TMI 総合法律事務所 |
| 【氏名又は名称】 | 稲葉 良幸 |

特願 2003-118496

出願人履歴情報

識別番号 [000000217]

| | |
|----------|-------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月29日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住所 | 東京都文京区小石川4丁目6番10号 |
| 氏名 | エーザイ株式会社 |

特願 2003-118496

ページ: 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[503150619]

1. 変更年月日

2003年 4月23日

[変更理由]

新規登録

住 所

長崎県大村市木場1丁目982-17

氏 名

八橋 弘

特願 2003-118496

ページ: 3/E

出願人履歴情報

識別番号

[503351814]

1. 変更年月日

2003年 9月26日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都杉並区松庵1-3-25

氏名

秋山 昌範